

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-526773

(P2002-526773A)

(43) 公表日 平成14年8月20日 (2002.8.20)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 21/64		G 0 1 N 21/64	F 2 G 0 4 3
33/53		33/53	M
33/566		33/566	
37/00	1 0 2	37/00	1 0 2

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 62 頁)

(21) 出願番号 特願2000-574928(P2000-574928)
 (86) (22) 出願日 平成11年10月4日 (1999.10.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年3月23日 (2001.3.23)
 (86) 国際出願番号 P C T / F R 9 9 / 0 2 3 5 9
 (87) 国際公開番号 W O 0 0 / 2 0 8 6 1
 (87) 国際公開日 平成12年4月13日 (2000.4.13)
 (31) 優先権主張番号 9 8 / 1 2 4 3 8
 (32) 優先日 平成10年10月5日 (1998.10.5)
 (33) 優先権主張国 フランス (F R)
 (31) 優先権主張番号 9 9 / 0 9 5 8 8
 (32) 優先日 平成11年7月23日 (1999.7.23)
 (33) 優先権主張国 フランス (F R)

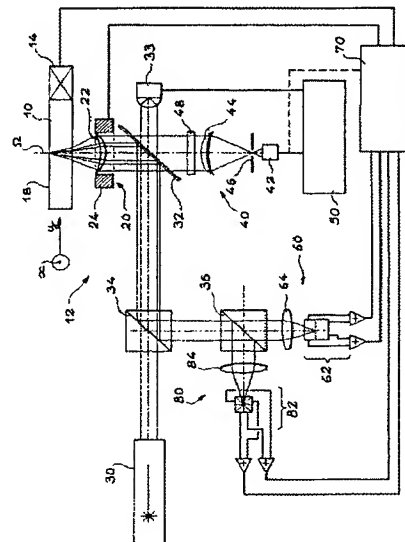
(71) 出願人 コミツサリア タ レネルジー アトミー
 ク
 フランス国パリ, リユ ドウ ラ フェデ
 ラシオン, 31-33
 (71) 出願人 ベーイーオー・メリュー
 フランス・69280・マルスィー・レトワ
 ル・シュマン・ドゥ・ローム (番地なし)
 (72) 発明者 ミシェル・イダ
 フランス・F-38340・ヴォルupp・リ
 ュ・サン・テグジュベリ・40
 (74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外7名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複数の分子認識領域を備えたバイオチップならびにこのようなバイオチップの読取デバイス

(57) 【要約】

複数の認識領域とこれら認識領域に関連した複数の光学的位置決めマークとを具備しているバイオチップを読み取るためのデバイスであって、一バイオチップ上に入射励起光を投影し得る光学ヘッド(20)と、一光学ヘッドとバイオチップとの間の相対変位を引き起こすための手段(14、および/または、24)と、一光学ヘッドと協働することによって認識領域からの光を受領する光学分析システム(40)と、一光学ヘッドと協働することによって少なくとも1つのガイドトラックや位置決めマークからの光を受領する位置決めシステム(60)と、一光学ヘッドの相対変位をサーボ制御するためのサーボ制御手段(70)と、を具備している。生物学的分析や化学的分析に応用される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 複数の認識領域（110）と複数の光学的位置決めマ
 122，124，124a，221，222，223，225，227）
 備しているバイオチップを、リアルタイムで読み取るためのデバイスであ

前記認識領域が、DNAまたはRNAのフラグメントを備えていると
 前記光学的位置決めマークに対しての所定位置に配置されている場合にお
 前記デバイスが、

－前記バイオチップ上に入射光を投影し得る光学ヘッド（20）と、

－前記バイオチップ上にわたっての走査を可能とし得るよう、前記光学
 と前記バイオチップとの間の相対変位を引き起こすための相対変位手段（
 および／または、24）と、

－前記光学ヘッドと協働することによって、光を可能であれば前記認識
 らの光を、少なくとも1つの第1電気光学的センサ（42）上に投影する
 システムと称される第1光学システム（40）と、

－前記光学ヘッドと協働することによって、少なくとも1つの位置決め
 からの光を、少なくとも1つの第2電気光学的センサ（62）上に投影す
 置決めシステムと称される第2光学システム（60）と、

－該光学的位置決めシステム内の前記電気光学的センサ（62）からの
 方信号の関数として前記相対変位手段を制御し得るよう、前記光学ヘッド
 相対変位手段をサーボ制御するためのサーボ制御手段（70）と、
 を具備し、

－前記相対変位手段が、巨視的（大スケールでの）変位手段（14）と
 （小スケールでの）変位手段（24）とを備え、

－前記サーボ制御手段（70）が、前記巨視的変位手段（14）に対す

前記認識領域上に存在するターゲット分子によって放出された光を受領める前記第1電気光学的センサが、光熱効果の代理としての質量や厚さや光の変化による蛍光や反射光やハイブリッド化検出光を検出するものであることを特徴とするデバイス。

【請求項4】 請求項1～3のいずれかに記載のデバイスにおいて、前記第1電気光学的センサ(42)が、光ファイバ(47)を介して前記光学システムに対して光学的に接続されていることを特徴とするデバイス

【請求項5】 請求項1～4のいずれかに記載のデバイスにおいて、前記第1および第2光学システムが、二色性スライド(32)を介して光学ヘッドに対して接続されていることを特徴とするデバイス。

【請求項6】 請求項1～5のいずれかに記載のデバイスにおいて、前記光学ヘッド(20)が、焦点合わせ用レンズ(22)と、このレンズの点合わせのためにこのレンズを軸方向および／または横方向に変位させる少なくとも1つのアクチュエータ(24)と、を備え、

前記デバイスが、前記光学ヘッド(20)と協働することによって、入射光を前記バイオチップ上における反射によって生成された光を、第3電気光学的センサ上に投影する、焦点合わせシステムと称される第3光学システム(80)を備え、前記焦点合わせ用レンズの変位を制御するために、前記アクチュエータ(24)に対して接続された焦点合わせ用サーボ制御手段(70)と、を具備してなることを特徴とするデバイス。

【請求項7】 請求項1～4のいずれかに記載のデバイスにおいて、前記第1および前記第2光学システムと、前記第1および前記第2光学システムに共通した少なくとも1つの電気光学的センサと、を備えてなる単一の

(1 2 2, 1 2 4, 1 2 4 a, 2 2 1, 2 2 2, 2 2 3, 2 2 5, 2 2 7
を具備しているバイオチップであって、

前記認識領域が、前記位置決めマークの全部またはいくつかをカバーし
う、全体的にまたは部分的に、前記位置決めマークに重ね合わされている
特徴とするバイオチップ。

【請求項 9】 請求項 8 記載のバイオチップにおいて、

前記位置決めマークが、少なくとも 1 つの読取用入射光に応答して前記
域から放出される少なくとも 1 つの蛍光に対して、ほぼ透明であることを
するバイオチップ。

【請求項 10】 請求項 8 または 9 記載のバイオチップにおいて、

前記分子認識領域が、前記位置決めマークに対して所定位置に配置され
ことを特徴とするバイオチップ。

【請求項 11】 請求項 8 ～ 10 のいずれかに記載のバイオチップに

、

光学的マーク (1 2 4, 1 2 4 a) が、各分子認識領域に関連して設け
いることを特徴とするバイオチップ。

【請求項 12】 請求項 8 ～ 11 のいずれかに記載のバイオチップに

、

前記分子認識領域 (1 1 0) が、行列配置され、

少なくとも 1 つの光学的マーク (1 2 4) が、前記分子認識領域の各列
／または各行に関連して設けられていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項 13】 請求項 8 ～ 12 のいずれかに記載のバイオチップに

、

前記光学的マークが、前記分子認識領域の各列の末端に設けられ、

ストリップとされることを特徴とするバイオチップ。

【請求項15】 請求項8～14のいずれかに記載のバイオチップに、

前記光学的マークが、前記認識領域がなす列に沿って延在した分散性材は蛍光性材料から形成された位置決めトラックを備え、

該位置決めトラック上に、反射性ストリップが配置されていることを特徴するバイオチップ。

【請求項16】 請求項8～14のいずれかに記載のバイオチップに、

前記光学的マークが、前記認識領域（110）がなす列に沿って延在し射率が50%未満であるような好ましくは5%未満であるようなわずかにのトラック（122）を備え、

該トラックが、局所的非反射性領域（124）を備えていることを特徴するバイオチップ。

【請求項17】 請求項8～16のいずれかに記載のバイオチップに、

前記位置決めマークがなす領域とその隣接領域とには、入射光に対して光学経路がもたらされることを特徴とするバイオチップ。

【請求項18】 請求項8～17のいずれかに記載のバイオチップに、

前記位置決めマーク（221）とその隣接領域（222）とは、いずれ射率が50%未満であるような好ましくは5%未満であるような低反射率から形成されているものの、反射率が互いに異なる材料から形成されていることを特徴するバイオチップ。

たものとして形成されていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項21】 請求項8～20のいずれかに記載のバイオチップに、

前記位置決めマークと、前記認識領域上のコーティング層と、の間に、
(226) が設けられ、

該中間層の屈折率および反射率が、二色性ミラーを形成し得るように、
れていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項22】 請求項8～21のいずれかに記載のバイオチップに、

認識分子が配置される面とは反対側に位置していて背面と称される面を
前記バイオチップに到達する光ビームに対しての、前記位置決めマークの
、および／または、前記認識領域と前記位置決めマークとの間の境界部の
が、0%より大きなものとされ、好ましくは1～10%のものとされ、さ
ましくは1～5%のものとされていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項23】 請求項8～21のいずれかに記載のバイオチップに、

前記バイオチップのうちの、コーティング材料によってコーティングさ
る方の面（前面）に到達する光ビームに対しての、前記位置決めマークの
、および／または、前記認識領域上のコーティング材料と前記位置決めマ
の間の境界部の反射率が、0%より大きなものとされ、特に1～100%
とされていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項24】 請求項8～23のいずれかに記載のバイオチップに、

前記位置決めマークが、何れか一方の面に設けられ、該面は、前記位置決めマークの何れか一方の面に設けられ、

バイオチップ。

【請求項26】 請求項8～25のいずれかに記載のバイオチップにおいて

、

前記認識領域が、DNAプローブや抗体や抗原といったような化学的または生物学的反応剤の中から選択された反応剤によってコーティングされていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項27】 請求項8～26のいずれかに記載されたバイオチップを読み取るための方法であって、

請求項1～7のいずれかに従って構成されたデバイスを使用することを特徴とする方法。

【請求項28】 複数の認識領域と該認識領域に関連して設置された複数の光学的位置決めマークとを具備しているバイオチップを、請求項1～7のいずれかに記載されたデバイスを使用して、読み取るための方法であって、

測定領域にわたって順次的に走査を行うことによって、前記光学分析システム内のセンサから出力される読取信号を、連続的に獲得し、

走査される認識領域に関連している互いに近接する2つの位置決めマークの間を前記光学ヘッドが通過する通過時間の関数として、前記獲得信号を規格化することを特徴とする方法。

【請求項29】 複数の認識領域と該認識領域に関連して設置された複数の光学的位置決めマークとを具備しているバイオチップを、請求項1～7のいずれかに記載されたデバイスを使用して、読み取るための方法であって、

測定領域にわたって順次的に走査を行うことによって、前記光学分析システム内のセンサから出力される読取信号を、連続的に獲得し、

走査される認識領域に関連している互いに近接する2つの位置決めマークの間を前記光学ヘッドが通過する間に測定された通過時間に対して、前記光学ヘッドと前記バイオチップとの間の相対変位速度を連続的にサーボ制御することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、複数の分子認識領域を備えたバイオチップ、ならびに、このバイオチップの読取デバイスに関するものである。バイオチップとは、認識を有した分子を搭載している1つまたは複数の領域（認識領域と称される面上に備えている任意のチップまたは支持体を意味している。本明細書には、バイオチップという用語は、チップが化学分析や生物分析のために使うかどうかにかかわらず、使用される。

【0002】

例えば、認識分子は、トレースヌクレオチドや、ポリヌクレオチドや、ペプチドといったようなタンパク質や、レクチンや、他の任意の配位子受のシステムとすることができる。特に、認識分子は、DNAやRNAのメントとすることができる。

【0003】

バイオチップが、分析対象をなす試料に対して接触されたときには、認識は、試料中の『ターゲット分子』と、例えば錯体化やハイブリッド化のような相互作用を起こすことができる。よって、様々なターゲット分子をそれぞれ選択的に検出可能な複数の認識分子を有した複数の認識領域を、バイオチップに設けておくことにより、試料中に含有されている様々な分子を、検出するでき、可能であれば定量分析することができる。各認識領域は、ただ1つの同一分子を有している。

【0004】

バイオチップ上に形成される領域は、試料中のターゲット分子と反応する

【0006】

認識領域は、マーカーの存在なしに読み取ることができる。このタイプは、従来技術において既に公知である。特に、ハイブリッド体を検出するいくつかの直接法としては、質量変化の検出や、厚さ変化の検出や、屈折の検出、がある。光熱法も、また、公知であり、本明細書の最後に列挙し文献における文献1に記載されている。最後に、Boccara 氏他は、文献2において、光熱的な偏向法を開示している。この技術の改良は、文献4に開いている。これら文献は、本明細書の最後に列挙されている。

【0007】

かくして、本発明は、生物学的分析や科学的分析の分野に応用するためされる。

【0008】

生物学的分析という分野における好適な応用としては、多型性の研究やの研究や、ハイブリッド化によるシーケンシングや、遺伝子発現の観測る。

【0009】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

チップ内における認識領域の数は、実行すべき分析のタイプに依存するで、数十～数百個の認識領域を有した『低密度』チップと、数千～数十万認識領域を有した『高密度』チップと、が区別される。

【0010】

高密度チップ上における認識領域のサイズは、小さい。これら領域の寸100 μ m未満であり、場合によっては、10 μ m未満であることもある

【0011】

【0012】

よって、与えられた認識領域に対する認識分子が、マーキングされたターゲット分子と相互作用を起こしたりまたはハイブリッド化を起こしたときには、蛍光マーカーが、これら領域に固定される。

【0013】

バイオチップの読取に際しては、励起光と称される光をチップに向けて照射することによって蛍光マーカーを励起し、各認識領域において励起光によって引き起こされた蛍光を記録する。

【0014】

認識領域内における蛍光の検出は、分析対象をなす試料中の、この領域内に存在している既知のタイプの認識分子と相互作用し得るターゲット分子（マーキングされた分子）の存在の決定を可能とする。蛍光強度を観測することにより、試料内における興味のあるターゲット分子の濃度を決定することができる。

【0015】

このような技術に関しては、特に、遺伝生物学への応用に関しては、例えば文献6、7、8といったような文献を参照することができる。これら文献は、本明細書の最後に列挙されている。

【0016】

低密度バイオチップにおいては、認識領域は、電荷結合デバイス（CCD）を備えた撮像ステーションによって読取を行うことができる。このようなステーションは、高密度チップには、うまく適用することができない。それは、CCDカメラは、多数の検出画素を有しているべきであるからであり、高密度チップにおいては蛍光の光束が特に小さいため、信号雑音比を向上させるためにカメラを冷却する必要があるからである。

【0017】

よって、高密度チップの場合には、チップを走査することによって認識領域を順次的に分析可能とするために、蛍光スキャナが使用される。

【0018】

このようなスキャナには、各領域における蛍光を記録するために、光電センサ

に関連した共焦光学システムが設けられる。スキャナは、非常に良好な空間的解像度（ $1 \sim 10 \mu\text{m}$ ）でもって対象物を観測するために使用することができ、共焦光学システムは、寄生光発光効果（自動蛍光、スペクトル反射、等）を克服するための手段である。

【0019】

高密度チップに対するスキャナの例示としては、文献4を参照することができる。この文献は、本明細書の最後に列挙されている。

【0020】

蛍光スキャナは、電気信号を出力する。出力信号が集められて、バイオチップの2次元像が形成される。また、出力信号を使用して、バイオチップ表面の空間構造が認識され、バイオチップ上に配置されている複数の認識領域が識別されて規定される。

【0021】

最後に、確認領域からの出力信号強度が、分析結果として記録される。

【0022】

さらに、これら分析結果に適切なコンピュータ処理を施すことによって、生物学的にまたは化学的に有益な情報を得ることができる。

【0023】

上記のような信号処理が、各認識領域に対して多数の測定ポイントまたは画素を必要とするという欠点があるということがわかっている。

【0024】

各認識領域の正確な決定には、各認識領域に対して十分に多数の画素像密度が必要とされる。

【0025】

実際に、許容可能な条件で信号処理を実行可能とするためには、認識領域のサイズに依存して、各認識領域あたりに36個～64個という程度の数の画素が必要であることがわかっている。

【0026】

よって、高密度バイオチップの信号処理には、大容量のコンピュータデータ処

理手段および格納手段が必要とされる。したがって、処理が高価なものとなる。

【0027】

さらに、認識領域をベースとした像のセグメント化が、完全に信頼性のあるものではない。

【0028】

本明細書の最後に列挙されているうちの文献9、10には、上記のいくつかの困難性を回避し得るような他の可能なバイオチップ読取手段が開示されている。

【0029】

文献9には、読取を容易とするために、チップ上の認識素子およびマーキング素子の配置方法が開示されている。この場合、例えばコンパクト光ディスクプレーヤ（CD-ROM）といったような読取デバイスを使用したバイオチップの読取が考えられる。

【0030】

文献9においては、一般大衆が使用可能な読取デバイス（特に、CD-ROMコンパクト光ディスクプレーヤ）によってバイオチップを読取可能とするための、バイオチップに対しての化学処理が記載されている。分析対象をなすターゲット分子を含有した試料の分析を開始する前に、バイオチップ上の分子認識領域が、『架橋』分子によって表面に対してアンカー止めされた金属ボールによって形成されている反射性フィルムによってカバーされる。これら反射性ボールは、試料中のターゲット分子に対して結合し得るように機能付加されている。したがって、ハイブリッド化時には、同一のターゲット分子が2つの箇所において結合される必要がある。つまり、第1に、分子認識領域上のバイオチップ表面に対して結合される必要がある、第2に、この認識領域の上方に配置された金属ボールの表面に対して結合される必要がある。ハイブリッド化の後に、適切な化学処理を施すことによって、表面に対して金属ボールをアンカー止めしている架橋分子を解離させ、バイオチップの表面が洗浄される。この時点で、最少数のターゲット分子によって表面に保持されている金属ボールだけが、存在しており、生物学的情報をなす『ビット』を形成している。

【0031】

文献9によって提案された処理の後に、分析のためには、さらなる生化学的なステップが必要である。このステップとは、架橋分子の分解である。さらに、認識領域上におけるターゲット分子のハイブリッド化は、金属ボールの存在のために、非常に遅いものである。それは、金属ボールが、認識領域を支持している表面に向けてのターゲット分子の拡散速度をかなり遅くしてしまうためである。したがって、分析は、非常に遅いものになってしまう。さらに、表面に対して最終的に結合されて残存している金属ボールの数と、試料中のターゲット分子の初期濃度と、の間に存在する関係が、容易には定量化することができない。これは、ステップタイプの関係といったものである。(金属ボールが結合し得ない下限しきい値と、金属ボールが結合し得る上限しきい値と、が存在する。中程度の数の金属ボールが結合するような動的範囲、すなわち、定量化可能な数の動的範囲は、極めて小さい。)

【0032】

文献10においては、バイオチップには、認識領域に関連してマークが付されている。しかしながら、これらマークは、認識分子とは区別され、認識領域から物理的に隣接されている。マークは、バイオチップを走査したときに、ハイブリッド化反応または錯体化反応とは独立に検出することができる。

【0033】

マークの位置が検出されるとすぐに、2つのマークの順次的な検出に要した時間を、測定することができ、これにより、バイオチップ上のスキャナの相対位置を決定するという機能確立することができる。この機能を使用することにより、バイオチップ上の認識領域の位置を、より正確に決定することができる。

【0034】

バイオチップ上におけるマークの使用は、測定領域の配置を改良するための恒久的手段であり、よって、読取を容易とするための恒久的手段である。

【0035】

しかしながら、バイオチップとスキャナ光学読取システムとの間の相対変位は、認識領域上における光学スキャナシステムの案内を正確に行うためには、十分に正確に制御される必要がある。

【0036】

この制御は、認識領域が十分に大きくかつ認識領域の数がそれほど多くないときには、そんなに困難なことではない。バイオチップと光学システムとの間の相対変位は、比較的安価な機械的手段を使用することによって、効果的に行うことができる。

【0037】

しかしながら、認識領域の寸法が数ミクロン以下であるような高密度チップの場合には、認識領域の十分な走査を行って先鋭な歪みのない像を得るためには、極めて正確な機械的手段が、必須とされる。

【0038】

極めて正確な機械的手段は、また、一定の速度で小さな認識領域を走査する際にも必要とされる。これにより、得られた像を修正することができ、像を、変位の機能のために使用することができる。

【0039】

具体例で説明するならば、例えば一辺の長さが $20\mu\text{m}$ とされた 300×300 個の隣接する認識領域を想定する。典型的な 7×7 個の測定試料に対しては、 $3\mu\text{m}$ という変位解像度が必要とされ、この変位の精度は、 $1\mu\text{m}$ ($\pm 0.5\mu\text{m}$) でなければならない。配置の繰返し精度は、 $1\mu\text{m}$ ($\pm 0.5\mu\text{m}$) でなければならない。変位速度は、一定でなければならない。走査変位は、 0.3mrad 以内で平行でなければならない。安価な機械では、このような特性を得ることはできない。

【0040】

さらに、チップの読取前に光学システムを焦点合わせするためには、チップを空間内で配向させる必要があるとともに、 $10\mu\text{m}$ という解像度でかつ約 $5\mu\text{m}$ という精度でかつ $10\mu\text{m}$ という繰返し精度で、変位させる必要がある。このような特性は、光学システムの $100\mu\text{m}$ という区画深さに対して得られる。 $10\mu\text{m}$ へと区画深さを小さくするには、焦点合わせ時に、 $2.5\mu\text{m}$ という最小解像度かつ約 $0.5\mu\text{m}$ という精度かつ $1\mu\text{m}$ という繰返し精度が必要とされる。

【0041】

高精度の機械的手段が要求されることが、バイオチップ読取デバイスを特に高価なものとしている理由である。

【0042】

さらに、高密度バイオチップ認識領域の表面積が小さいことにより、バイオチップは、各認識領域内の各試料に対して十分な量の光エネルギーを集め得るよう、ゆっくりと走査する必要がある。

【0043】

しかしながら、ゆっくりとした走査は、多数の認識領域が存在する場合には常に、バイオチップの分析を過度に長いものとしてしまう。

【0044】

蛍光によって生成される光量は、高出力レーザーによってターゲット分子マーカを励起することにより、わずかに増大させることができる。しかしながら、このタイプの装置の使用は、読取デバイスのコストをさらに増大させてしまう。

【0045】

文献11, 12, 13には、さらなる従来技術が記載されている。文献11は、細胞（セル）の検出および定量化に関するものであって、分子認識に関するものではない。文献12, 13は、ゆっくりとした位置決め機構を使用した読取システムに関するものであって、『リアルタイム』での読取に関する問題点を解決するものではない。

【0046】

【課題を解決するための手段】

本発明のある目的は、上述の困難性を有していないようなバイオチップ読取デバイスを提案することである。

【0047】

特に、本発明のある目的は、低コストでもって高密度バイオチップを読み取り得るような、そのようなデバイスを提案することである。

【0048】

本発明の他の目的は、より迅速にチップ走査を行うことができ、測定品質を低下させることなく分析時間を短縮し得るような、そのようなデバイスを提案す

ることである。

【0049】

本発明のさらに他の目的は、チップ像を過剰に撮像しすぎることなく認識領域の位置および配向を迅速に識別し得るような、デバイスを提案することである。

【0050】

本発明の別の目的は、走査機構のコストを最小化するために、そのような読取デバイスに適合したバイオチップを提案することである。

【0051】

上記目的を達成するために、本発明の目的は、より詳細には、複数の認識領域と複数の光学的位置決めマークとを具備しているバイオチップを、リアルタイムで読み取るためのデバイスであって、認識領域が、DNAまたはRNAのフラグメントを備えているとともに、光学的位置決めマークに対しての所定位置に配置されている場合において、

デバイスが、

ーバイオチップ上に入射光を投影し得る光学ヘッドと、

ーバイオチップ上にわたっての走査を可能とし得るよう、光学ヘッドとバイオチップとの間の相対変位を引き起こすための相対変位手段と、

ー光学ヘッドと協働することによって、光を可能であれば認識領域からの光を、少なくとも1つの第1電気光学的センサ上に投影する、分析システムと称される第1光学システムと、

ー光学ヘッドと協働することによって、少なくとも1つの位置決めマークからの光を、少なくとも1つの第2電気光学的センサ上に投影する、位置決めシステムと称される第2光学システムと、

ー光学的位置決めシステム内の電気光学的センサからの電気出力信号の関数として相対変位手段を制御し得るよう、光学ヘッドの相対変位手段をサーボ制御するためのサーボ制御手段と、

を具備し、

ー相対変位手段が、巨視的（大スケールでの）変位手段と微視的（小スケールでの）変位手段とを備え、

サーボ制御手段が、微視的変位手段に対して接続されているようなデである。

【0052】

本明細書においては、『マーキングされた分子からの光』といったようは、便宜的に、入射光に応答して認識領域から蛍光または反射光または拡または屈折光として放出される光を示すために使用される。このような光はば、マーキングされたまたはマーキングされていない分子上において使用特定基によってもたらされる。

【0053】

微視的変位は、3つの軸のうちの少なくとも1つの軸に沿った光学ヘッドを修正するために使用される。(第1軸は、第1光学システムの光学軸するものであり、他の2つの軸は、この第1軸に対して垂直な軸である。

【0054】

認識領域とは、バイオチップの表面のうちの、与えられたタイプのター分子を認識し得るような性質を有した分子が存在している部分を意味して

【0055】

位置決めシステムの電気信号による光学ヘッド走査のサーボ制御は、チップと光学ヘッドとの間の相対変位をリアルタイムで修正するための手段。これにより、安価な機械的変位手段でもって、極めて正確な制御を得ることができる。特に、通常コンパクトディスプレイプレーヤに搭載されるようなユエータといったような機械的手段を使用することができるようになる。

【0056】

サーボ制御を行うことにより、さらに、比較的一様な速度での変位を得る。これは、認識領域からの光学光の強度の測定に基いて行われる。

【0058】

さらに、サーボ制御によって得られる焦点合わせ精度は、浅い区画深さな共焦光学システムの使用を可能とする。これにより、バイオチップ基体する寄生光の影響を、低減することができる。よって、より良好な信号動得ることができる。

【0059】

区画深さが浅いことのために寄生光の影響を受けないような、読取デバの光学システムは、より大きなデジタル開口を有して形成することができがって、より多くの光を収集する。そのため、より高速の読取が可能となた、入射光源を、出力の小さなものとすることができる。

【0060】

本発明のある見地においては、相対変位手段は、巨視的（大スケールで位手段と微視的（小スケールでの）変位手段とを備えることができる。こ、上述のように、サーボ制御手段は、微視的変位手段を制御する。

【0061】

本発明の他の有利な見地においては、光学ヘッドは、焦点合わせ用レンこのレンズの焦点合わせのためにこのレンズを軸方向に変位させるためのとも1つのアクチュエータと、を備えることができる。焦点合わせシステされる第3光学システムを、光学ヘッドと協働して使用することによって光のバイオチップ上における反射によって生成された光を、第3電気光学サ上に投影することができる。焦点合わせ用レンズの変位を制御するためクチュエータに対して接続された焦点合わせ用サーボ制御手段を設けるこきる。

【0062】

本発明のある特に簡単化された実施形態においては、デバイスは、第1および第2光学システムと、第1および第2光学システムに共通した少なくとも1つの電気光学的センサと、を備えてなる単一の光学システムを具備し、共通の光学センサが、分子認識領域からの光だけではなく、少なくとも1つの位置決めマークからの光をも収集する。この場合、共通のセンサは、信号処理システムと、光学ヘッド走査のためのサーボ制御手段と、に対して接続される。

【0064】

したがって、この実施形態においては、共通の光学センサは、蛍光分析のために使用される信号と、バイオチップと光学ヘッドとの間の相対変位（走査）のサーボ制御のための信号と、を出力する。

【0065】

本発明は、また、複数の認識領域と、複数の光学的位置決めマークと、を具備してなるバイオチップに関するものである。

【0066】

本発明による認識領域は、位置決めマークの全部またはいくつかをカバーし得るよう、全体的にまたは部分的に、位置決めマークに重ね合わされている。

【0067】

例えば、認識領域に関連した光学的位置決めマークは、励起光を反射する領域を備えることができる。これにより、バイオチップの向きの制御が補助され、認識領域の位置が識別され、さらに、ハイブリッド化が起こったかどうかにかかわらず正確な走査を行うことができる。特に、光学的位置決めマークは、ガイドトラックと称されるトラックの形態で存在することができる。

【0068】

ある格別の見地においては、位置決めマークは、隣接領域の反射率とは異なるような、入射光に対して特定の反射率を有するように構成することができる。

【0069】

バイオチップの他の格別の可能な実施形態においては、各認識領域に、特定の光学的マークを配置することができる。よって、各認識領域の位置を決定する目的でバイオチップ全体の像を形成する必要がない。

【0070】

よって、認識領域の位置を正確に決定し得る可能性は、各認識領域に対して少数の画素だけで済み、過度にサンプリングを行うことなく正確な測定を行う手段をもたらす。

【0071】

さらに、各認識領域が識別されるとすぐに、光学ヘッドまたはバイオチップを移動させることによって、1つまたは複数の所定領域に対しての局所的分析を行うことができる。この場合、光学ヘッドは、所望領域に対して直接的に対向している。

【0072】

認識領域からの光を記録する際の態様には、いくつもの可能な形態が存在する。

【0073】

第1の態様においては、光学ヘッドを認識領域に対向させつつ移動不可能に保持することができ、次なる領域に向かう前の所定時間にわたって信号の獲得を行うことができる。

【0074】

上述したように、光学的マークとサーボ制御手段とは、十分な精度でもってヘッドを位置決めするために使用される。これにより、信頼性の高い分析を行うことができる。さらに、光学的マークを使用することにより、認識領域が蛍光を発していない場合であっても、認識領域を正確に位置決めすることができる。

【0075】

複数の認識領域がバイオチップの活性面をカバーするようにして例えば並置とといったような態様で互いにサイドバイサイドに並べられた複数の認識領域にわたって連続的に光学ヘッドを変位させることにより、停止することなく、複数のセンサ信号を獲得することができる。この場合、信号を積分することにより、1つまたは複数の認識領域を走査するのに要した時間中に受領された光量を決定することができる。

【0076】

しかしながら、変位速度の変動が、認識領域から単位時間あたりに放出される光量の分析に影響を与え得る。

【0077】

よって、分析の第2態様においては、走査される認識領域に関連している互いに近接する2つの位置決めマークの間を光学ヘッドが通過する通過時間の関数として、獲得信号を規格化することができる。

【0078】

第3態様においては、停止することなく信号獲得が行われ、連続する2つのマークの前方を光学ヘッドが通過する通過時間を測定することにより、光学ヘッドとバイオチップとの間の相対変位速度を連続的にサーボ制御する。

【0079】

本発明は、また、上述のようなデバイスによって読み取ることができるバイオチップであって、分子認識領域が、位置決めマークの全部またはいくつかをカバーし得るよう、全体的にまたは部分的に、位置決めマークに重ね合わされているようなバイオチップに関するものである。

【0080】

この特徴点は、位置決めマークによるバイオチップ表面の過密が防止されるという点において、特に有利である。これは、バイオチップの大部分のまたはすべての全体表面を、分子認識領域のための利用することができることを意味している。

【0081】

位置決めマークは、バイオチップの向きの制御するために、また、認識領域をマーキングして識別するために、使用される。これは、認識領域が、好ましくは位置決めマークに対しての所定位置に配置されているからである。

【0082】

バイオチップの位置決めを行うためには、および／または、認識領域の識別を行うためには、非常に薄い位置決めマークであっても、十分である。

【0083】

しかしながら、位置決めマークの表面積が、当該位置決めマークに関連する分

子認識領域の表面積と比較して無視できないものである場合にのみ、良好な精度が得られることがわかっている。

【0084】

位置決めマークが分子認識領域と部分的にまたは完全にオーバーラップするようにして位置決めマークが配置されているというこの特徴点は、位置決めマークの設置領域を増やすことができること、および、これにより、読取デバイスに対してのバイオチップの位置の制御性が改良されること、を意味している。

【0085】

位置決めマークが、位置のサーボ制御のために入射光ビームが通過するガイドトラックの形態とされているときには、トラックの幅が、光ビームの幅と比較して無視できないものであることが望ましい。

【0086】

トラックは、バイオチップの全面積の30～100%の程度の表面を占めるような位置決めマークを使用することにより、優秀な精度でもってマーキングすることができる。

【0087】

認識領域と位置決めマークとのオーバーラップは、有効単位面積あたりのバイオチップの製造コストを考慮した場合、経済的に有利である。

【0088】

さらに、位置決めマークの面積増加は、マークの読取を容易なものとする。これは、読取デバイスを、より小さな光強度で 사용할 こと、および、より低い感度で 사용할 こと、を意味している。

【0089】

このことは、また、読取デバイスのコストを低減する。

【0090】

位置決めのために強度のより小さな光源を使用できることは、分子認識領域上に位置しているかもしれない蛍光マーカーの燃焼というリスクを低減することができる。

【0091】

さらに、位置決めマークは、少なくとも1つの読取用入射光に応答して認識領域から放出される少なくとも1つの蛍光に対して、ほぼ透明であるように構成することができる。

【0092】

レーザービームが背面を通して読取を行う場合には、位置決めマークの反射率、および／または、認識領域と位置決めマークとの間の境界部の反射率は、0%より大きなものとされ、好ましくは1～10%のものとされ、さらに好ましくは1～5%のものとされる。

【0093】

レーザービームが前面から読取を行う場合には、位置決めマークの反射率、および／または、認識領域上のコーティング材料と位置決めマークとの間の境界部の反射率は、0%より大きなものとされ、特に1～100%のものとされる。

【0094】

バイオチップの前面とは、認識領域において認識分子でもってコーティングされている面を意味しており、バイオチップの背面とは、前面とは反対側のコーティングされていない面を意味している。

【0095】

さらに、バイオチップは、位置決めマークと認識領域との間に、位置決めマークの反射率とは異なる反射率の材料から形成された中間層を備えることができる。この場合、中間層は、分子認識領域のコーティングとは無関係に、また、バイオチップに接触している液体媒体または気体媒体とは無関係に、位置決めマークのところにおいて入射光を所定に反射することができる。

【0096】

他の可能性においては、位置決めマークを形成することが考えられる。特に、位置決めマークは、入射光に対しての特性が互いに異なる領域を交互に配列することによって、形成することができる。

【0097】

第1の態様においては、位置決めマークがなす領域とその隣接領域とは、入射光に対しての光学経路が異なるものとすることができる。光学経路の違いは、特

に、互いに隣接するこれら領域を互いに異なる材料から形成することにより、および／または、互いに隣接するこれら領域を厚さが互いに異なるものとして形成することにより、および／または、互いに隣接するこれら領域を互いにドーピング程度が異なるものとして形成することにより、得ることができる。互いに隣接するこれら領域についての異なる材料の選択または異なるドーピング程度の選択は、各領域における屈折率を相違させることを意味している。

【0098】

位置決めマーク形成の他の可能な手段においては、位置決めマークは、偏光されている読取用入射光の偏光方向を変換し得る複屈折性材料からなるストリップから形成することができる。

【0099】

さらに他の態様においては、位置決めマーク領域とその隣接領域とは、互いに異なる反射率の材料から形成することができる。

【0100】

【発明の実施の形態】

本発明の他の特徴点および利点は、添付図面を参照しつつ以下の説明を読むことにより、明瞭となるであろう。以下の説明は、例示の目的のためのものに過ぎず、本発明の範囲を限定するものではない。

【0101】

図1における符号(10)は、バイオチップを示している。バイオチップ(10)は、特定の認識分子を有した複数の認識領域を備えており、可能であれば、複数の認識領域に関連したガイドトラックおよび／または光学的位置決めマークを備えている。これら構成要素については、簡略化のために図1には示されていないものの、詳細に後述する。

【0102】

この例においては、特定の認識分子は、蛍光基によってマークされている。ただし、これら蛍光基は、本発明の範囲を逸脱することなく、光を反射させたりあるいは拡散させたりあるいは屈折させたりし得る基によって、置換することができる。

【0103】

バイオチップは、読取デバイス(12)に対向して配置されている。読取デバイスは、認識領域上に固定されている、蛍光マーカー付きの分子を励起するようにして、認識領域を走査するためのものである。バイオチップは、また、分子によって生成された蛍光を記録するためのものである。

【0104】

認識領域は、読取デバイス(12)またはその一部と、バイオチップ(10)と、の間の相対変位によって、走査される。

【0105】

図1の例においては、巨視的な相対変位は、アクチュエータ(14)によって得られる。このアクチュエータは、例えば、バイオチップ(10)を移動させるモータ駆動型のアクチュエータである。レンズ(22)の微視的移動は、電磁アクチュエータ(24)によって得られる。矩形形状とされたバイオチップは、読取デバイスの光学軸(Ω)に対して垂直な平面内において移動を受ける。

【0106】

この平面は、また、図面がなす平面に対しても垂直である。

【0107】

変位は、図1に示す2つの直交方向(x , y)に沿って起こるものとされている。

【0108】

読取デバイス(12)は、光学ヘッド(20)を備えている。光学ヘッド(20)には、光学軸(Ω)を有した焦点合わせ用レンズ(22)が設けられている。光学ヘッドレンズ(22)は、バイオチップに向けて励起光を案内するという機能と、励起光に応答して放出される蛍光を取集するという機能と、の2つの機能を果たす。

【0109】

励起光は、例えば633nmといったような第1波長を有した単色光とされる。励起光は、レーザー(30)によって生成される。このレーザーからのビームは、二色性ミラー(32)を経由することにより、光学ヘッド(20)に向けて

案内される。焦点合わせ用レンズ(22)は、バイオチップのうちの、活性面と称される背面(18)上にビームを焦点合わせする。

【0110】

二色性ミラー(32)は、レーザーからの光の大部分(80~95%)を、焦点合わせ用レンズへと反射する。残りの光(5~20%)は、ミラー(32)を透過して、参照センサと称される電気光学的センサ(33)によって収集される。

【0111】

参照センサ(33)は、レーザー(30)から放出されるビームの強度の時間変動を測定する。この測定結果は、バイオチップによって放出される蛍光の分析のために使用される。これにより、蛍光分析結果を、レーザー強度の変動とは無関係に行うことができる。

【0112】

光学ヘッド(20)と関連して、第1光学分析システム(40)が設けられている。第1光学分析システム(40)は、光学的中心線(Ω)に対して軸合わせされている。このため、バイオチップ上に存在しているであろうマークされた励起分子によって生成された蛍光を、以降分析センサと称される1つまたは複数の電気光学的センサ(42)上に投影することができるようになっている。

【0113】

より詳細には、蛍光は、光学ヘッド(20)の焦点合わせ用レンズ(22)により収集されてコリメートされ、これにより、ビームが形成される。このビームは、二色性ミラー(32)を透過し、さらに、収束用レンズ(44)を透過することによって、ダイヤフラム(46)上に収束される。ダイヤフラムは、不透明スクリーンに小穴を開けることによって形成することができる。このダイヤフラムは、光学的中心線(Ω)に沿った空間的フィルタリングという機能を果たし、光学システムを共焦的なものとする。

【0114】

ダイヤフラムは、断続的に照光される対象物と組み合わせることにより、対象平面を表す薄い『スライス』内において、(励起光によって)照光された領域が

らの光だけを、通過させることができる。このタイプの共焦システムの利点は、特にDNAチップの読取に関しては、明らかである。対象空間の『スライス』を規定できるという可能性を使用することにより、分子認識領域を含有している興味のある平面を、チップの残部（ガラス支持体、バッファ）から、分離することができる。したがって、受領光は、支持体上の色中心に基づく寄生光を一切含有しておらず、また、背景に基づく連続光を含有していない。

【0115】

認識領域上に保持されているターゲット分子が付帯している蛍光マーカーの蛍光発光現象は、励起光を、励起光の波長よりも長い波長を有した光へと、変換する。

【0116】

例えば、この例においては、蛍光の波長は、670nmである。

【0117】

干渉フィルタ（48）が、光学ヘッドの焦点合わせ用レンズ（22）と、収束用レンズ（44）と、の間に配置されている。この干渉フィルタは、光学分析システムが受領した受領光内における蛍光スペクトルバンドにほぼ対応したスペクトルバンドを分離する。これにより、寄生光が、より良好に除去される。

【0118】

符号（50）は、分析センサ（42）からの出力信号を処理するための処理ユニットを示している。この例においては、分析センサ（42）は、受領した蛍光の強度に比例したアナログ信号を出力するような、光増倍型センサとされている。

【0119】

分析センサからの出力信号は、ある与えられた認識領域からの光を光学ヘッドが受領している期間にわたって集積（積分）することができる。上述のように、信号は、また、バイオチップを走査しつつ、停止することなく測定プロセスにおいて記録することもできる。この信号は、また、デジタル化することもできる。この場合には、行うべき分析タイプに適合したアルゴリズムを使用して、信号の処理を行うことができる。

【0120】

処理ユニット（50）が、また、参照センサ（33）からの参照信号も、受領することが示されている。上述したように、この参照信号が、分析センサからの出力信号を規格化するための手段であり、これにより、レーザー強度の変動の影響が除去されることに注意されたい。

【0121】

二色性ミラー（32）は、光分離キューブ（34）と協働することにより、レーザーからの入射光の、バイオチップ上における反射や回折や屈折や分散に起因する光を、第2光学システム（60）へと、導く。例えば、この反射光は、バイオチップ上に設けられているガイドトラックおよび／または位置決めマークに起因するものであるかもしれない。バイオチップがガイドトラックを備えていない場合には、バイオチップを、ガイドトラックを備えているプレート上に載置することができる。

【0122】

位置決めシステムと称される第2光学システム（60）は、受領光を少なくとも1つの電気光学センサ（62）上へと焦点合わせするレンズ（64）を備えている。ここで、電気光学センサ（62）は、例えば、4つの四分円を有したあるいは多分割円を有した検出器であり、非点収差を補正するビーム分析光学システムが付設されたものとされている。電気光学的センサ（62）には、また、CCDモジュールや、差分光学抵抗や、他の任意の位置決め測定システムを付設することができる。

【0123】

位置決めシステムの電気光学的センサは、サーボ制御ユニットと称されるユニット（70）に対して接続されている。例えば、サーボ制御ユニットを使用することにより、光学ヘッドが位置決めマークの前方を通過する時点を検出するためにセンサ信号を解釈し、発見された位置決めマークをカウントし、一連の認識領域に対応した一連のマークに従うように走査変位を制御することができる。サーボ制御ユニット（70）は、この目的のために、アクチュエータ（14および／または24）に対して接続され、バイオチップおよび／またはレンズ（22）の

移動を制御する。サーボ制御ユニット(70)は、また、バイオチップ上に配置されたマークによって指示された走査軌跡に沿った経路上に光学ヘッドを動的に維持するために、使用することができる。

【0124】

例えば、アクチュエータは、光学的位置決めシステム内のセンサによって受領される光強度が所定範囲内の値となるように、制御することができる。動作位置は、平衡状態に対応している。位置の設定値が与えられ、サーボ制御システムが、この設定値を維持する。例えば、多分割円形検出器上の光強度の分布が常に同一であることを確保するように、制御することができる。

【0125】

第2光学システムに設けられた第2光分離キューブ(36)は、第2光学システムへの入射光の一部を、焦点合わせシステムと称される第3光学システム(80)へと案内する。

【0126】

光学的焦点合わせシステム(80)は、受領光を電気光学センサ(82)上へと焦点合わせするレンズ(84)を備えている。ここで、電気光学センサ(82)は、例えば、4つの四分円を有したあるいは多分割円を有した検出器であり、非点収差を補正するビーム分析光学システムや、CCDモジュールや、差分光学抵抗や、他の任意の位置決め測定システム、が付設されたものとされている。

【0127】

光学的焦点合わせシステムへと導かれる光は、バイオチップ上において反射されたレーザー光に基づくものである。特に、このシステムへと導かれる光は、バイオチップの活性面上における位置決めマークまたはガラス状反射に基づくものである。

【0128】

光学的焦点合わせシステム(80)内のセンサ(82)も、また、サーボ制御ユニット(70)に対して接続されている。サーボ制御ユニットは、光学ヘッド(20)のレンズ(22)に対して固定されたアクチュエータ(24)を制御し得るように構成されている。アクチュエータ(24)は、軸(Ω)に沿ってレン

ズ(22)を移動させ、これにより、バイオチップ内の光学システムの連続的な適切な焦点合わせを行う。より詳細には、バイオチップのいくつかの部分上において、光学システムの連続的な適切な焦点合わせを行う。

【0129】

例えば、サーボ制御ユニットは、焦点合わせ用システムのセンサ上における焦点合わせスポットの面積が、参照スポット(例えば円形)の表面(形状および/または位置)に対して制御されるようにして、光学ヘッドのレンズ(22)を変位させるように構成することができる。

【0130】

ある単純化された実施形態においては、第1光学システム(40)すなわち光学分析システムの電気光学センサを使用することにより、認識領域に起因する光に対応した電気信号と、ガイドトラックおよび/または位置決めマークにより反射されたまたは拡散された光に対応した電気信号と、を出力することができる。

【0131】

この場合、このセンサは、信号処理ユニット(50)に対してだけでなく、(図1において破線で示すように)サーボ制御ユニット(70)に対しても接続されており、このため、バイオチップと光学ヘッドとの間の相対変位を制御できるようになっている。また、可能であれば、光学ヘッドレンズの焦点合わせを制御できるようになっている。

【0132】

この実施形態においては、読取デバイスは、上述のような第1および第2(および、可能であれば第3も)光学システムを機能的に含有する、単一の光学システムを備えている。

【0133】

図2は、光学分析システムの特定の実施形態を示している。

【0134】

単純化のために、図2は、デバイスの細部だけを示しており、他の構成部材は、図1を参照して説明したものと同一である。

【0135】

図2における光学分析システム(40)は、干渉フィルタ(48)と焦点合わせ用対物レンズ(44a)とを備えている。対物レンズは、光学ヘッド(20)から受領した蛍光ビームを、光ファイバ(47)の第1端上に焦点合わせし得るように構成されている。

【0136】

光ファイバ(47)の第2端は、光増倍管またはアバランシェ光ダイオードとされた電気光学センサ(42)に対して接続されている。光ファイバ(47)(わずかにマルチモード)は、図1における共焦ダイヤフラム(46)として機能する。

【0137】

図1および図2に示す光学分析システムは、上述のように、共焦システムである。

【0138】

共焦システムの主要特質は、空間解像度が優秀であることと、軸方向解像度が優秀であることと、である。軸方向解像度とは、焦点面周辺の微小観測体積を分離できるような、システム的能力のことである。つまり、焦点面周辺の微小観測体積外からの寄生光を除去できる能力のことである。軸方向解像度は、システムの『区画深さ』によって特徴づけられ、区画深さは、 Pds として表される。

【0139】

上記区画深さ Pds は、 λ を単位を μm として表したときの波長、 u を光学システムのデジタル開口円錐の2分の1角度とすれば、 $Pds = 0.443 \times \lambda / (1 - \cos u)$ として表される。

【0140】

光学分析システムを構成するために使用されているレンズは、 $0.4 \sim 0.5$ という程度のデジタル開口を有している。よって、 $1.8 \sim 2.8 \mu m$ という程度の区画深さを得ることができる。さらに、バイオチップから放出される光束の $16 \sim 22\%$ が、レンズによって収集される。

【0141】

次に、読取デバイスに対して適用されるバイオチップの実施形態について、詳

細に説明する。

【0142】

図3は、そのようなバイオチップを示している。バイオチップ(10)は、支持体(100)を備えており、この支持体(100)上に、複数の認識領域(110)が形成されている。例えば、認識領域(110)は、支持体の表面上に形成された電極と一致している。これら電極には、与えられた化学的または生物学的化合物と相互作用し得るコーティングが、選択的に施されている。本明細書の導入部分において上述したように、このコーティングは、特に、ターゲット分子とハイブリッド化を起こし得るような認識分子とすることができる。

【0143】

様々な認識領域(110)は、与えられたターゲット分子に対して特定の様々な認識分子によってコーティングされる。

【0144】

各認識領域は、単一タイプの複数の同一分子を有している。単一領域内の分子は、好ましくは、他のすべての領域内の分子とは異なるものとされる。

【0145】

矩形形状とされた認識領域(110)が、行列配置とされていることがわかる。例えば円形といったような、基体表面上における他の分布パターンとすることもできる。

【0146】

バイオチップ(10)は、さらに、認識領域に関連した光学的位置決めマークからなるネットワーク(120)を備えている。この例においては、このネットワーク(120)は、互いに隣接した認識領域列どうしの間に延在する直線状ストリップの形態とされたガイドトラック(122)を有している。

【0147】

ガイドトラックは、読取デバイスに対して励起光の一部を戻し得るような、反射性または部分的に反射性のあるいは蛍光性のあるいは拡散性の、トラックである。しかしながら、トラックは、さらに、位相をシフトさせることもできる。つまり、戻り光の伝搬時に光学経路差を形成することができる。読取デバイスへと

戻される励起光は、第2光学システムによってまた可能であれば第3光学システムによって分析され、認識領域列を位置決めしてマークすることができ、バイオチップを走査することができる。反射性トラックは、さらに、干渉パターンを形成し得るようなすなわち励起光の位相をシフトさせ得るような、位相シフトエッチングによる所定生地表面を有することができる。読取デバイスの光学的位置決めシステムに導入されたこのような干渉パターンすなわち位相シフトパターンを使用することにより、マーキングやサーボ制御走査を行うことができる。

【0148】

位置決めマークは、さらに、エンコーダと称される光学的ストリップ(124)を備えることができる。

【0149】

エンコーダ(124)は、好ましくは、各認識領域の最初と最後のところに、各認識領域のサイズに対応したピッチでもって、ガイドトラック(122)上に配置される。

【0150】

ある特定の実施形態においては、これらエンコーダは、ごくわずかに光を反射するように構成することができる。

【0151】

例えば、エンコーダは、反射性材料の中断に対応したストリップの形態、すなわち、ガイドトラック(122)の所定生地領域の中断に対応したストリップの形態、とされる。

【0152】

他の可能な例においては、トラックは、わずかに反射性とすることができ、認識領域列に沿って延在することができる。例えば、トラックは、非反射性のストリップ(すなわち、エンコーダ)を備えることができる。

【0153】

表面がわずかに反射性というのは、反射光の比率が50%未満であること、好ましくは、5%未満であること、を意味している。

【0154】

ある変形例においては、チップには、反射性ストリップからなるガイドトラックだけを設けることができる。

【0155】

各認識領域に、エンコードを設けることにより、より一般的には、光学的マークを設けることにより、特に、高速かつ正確な認識領域の位置決めが可能とされる。

【0156】

しかしながら、1組をなす認識領域に対してただ1つのマークを設けることもできる。例えば、複数の認識領域からなる各列ごとに1つのマークを設けることができる。または、複数の認識領域からなる各行ごとに1つのマークを設けることができる。

【0157】

従来のマイクロエレクトロニクス技術を使用して、マークを形成することができる。例えば、固体プレートとしてアルミニウムやニッケルやクロムといったような金属反射層を成膜し、その後、位置決めマークの所望配置に対応したパターンに従って光リソグラフィエッチングを行うことによって金属反射層を成形する、ことによりマークを形成することができる。

【0158】

例えば、金属層は、液相化学エッチングプロセスや気相プラズマエッチングプロセスを使用することにより、樹脂エッチングマスクによって決められたエッチングパターンに従ってエッチングすることができる。

【0159】

エッチング後に樹脂を除去した後に、生物学的分子の懸架に対しての表面適合性を改良するために、支持体上に薄いシリカ層を形成することができる。

【0160】

認識領域どうしが必ずしも互いに隣接している必要がないこと、また、光学的マークが必ずしも認識領域の周縁部付近に配置される必要がないこと、に注意されたい。

【0161】

ある可能な構成においては、図示していないものの、光学的反射性マークは、認識領域の内部に形成することができる。

【0162】

このタイプの構成は、認識領域からの光が蛍光であるときには、認識領域からの蛍光と反射光とが波長に違いに基づいて識別できる限りにおいては、問題とはならない。

【0163】

蛍光性ではなく（例えば）拡散性または回折性の分子が検出された場合には、信号の周波数の符号化によって、あるいは、サーボ制御の位置決めのために使用される角度に対しての角度差の検出によって、識別を行うことができる。

【0164】

光学的マークが形成された後に、認識領域を、認識分子でもってコーティングすることができる。これら認識分子は、公知技術である光リソグラフィー合成技術を使用することによって、合成されて認識領域に対して取り付けられる。

【0165】

バイオチップの表面が完全に平面ではないことに注意されたい。光学的マークをなす反射性ストリップが配置されているところは、他の部分よりも、50～200 nmほど厚くなっている。

【0166】

この程度の厚さの違いは、提案された光学分析システムの区画深さよりも、小さいものである。

【0167】

光学的マークの形成および認識分子の合成は、シリコンウェハ上のまたはガラスウェハ上の多数のバイオチップに対して、大量生産的に行うことができる。その後、ウェハがカットされ、個々のバイオチップが同時に形成される。

【0168】

図4は、また、ガイドトラック（122）と、ガイドトラック（122）に沿って形成された反射性金属（例えばCr）からなるエンコーダ（124a）の形態とされた光学的位置決めマークと、を備えたバイオチップ（10）を示してい

る。

【0169】

多数の矩形形状の認識領域すなわちセル(110)が、バイオチップの表面上において、破線によって示されている。各認識領域に対して、4つのガイドトラックが通過している。

【0170】

図4においては、一点鎖線でもって、励起光スポットの一連の位置が、概略的に示されている。これら位置は、記号(A～G)によって示されている。

【0171】

チップ変位手段(アクチュエータ)は、光スポットの移動を、高速軸と称される第1軸(x)と低速軸と称される第2軸(y)とに沿った移動とする。

【0172】

バイオチップの読取のための手順例が、表Iに示されている。この表は、図4に示されたスポット位置表示記号を見ながら、参照されたい。

【0173】

表Iは、移動状況を示しており、また、各位置における焦点合わせや位置決めや読取機能を規定している。

【表1】

操作	説明	機能		
		焦点合わせ サーボ制御	位置決め サーボ制御	測定
A	低速軸に沿って移動 トラックのコーナーにスポットを配置 焦点合わせの検索	NO⇒YES	NO	NO
B	低速軸に沿って移動 トラックNo. 1の起点を検索	YES	NO⇒YES	NO
C	高速軸に沿って移動 セルNo. 1の起点を識別 ⇒測定の開始	YES	YES	NO⇒YES
D	高速軸に沿って移動 セルNo. 1の終点を識別 ⇒測定の終了	YES	YES	YES⇒NO
E	高速軸に沿って移動 セルNo. 2の位置を測定	YES	YES	YES
F	低速軸に沿って移動 トラックNo. 2の検索	YES	NO⇒YES	NO
G	所定のトラック上に配置 低速軸に沿って移動 通過したトラック数のカウント	YES	NO⇒YES	NO

【0174】

『トラック1』および『トラック2』という表示は、図の下側からy方向に数えたときの、トラックの順序を示している。また、『セルNo. 1』および『セルNo. 2』という表示は、図の左側からx方向に数えたときの、認識領域の順序を示している。

【0175】

読者の情報のために、符号(152, 154)は、スポットがx方向およびy方向のそれぞれに沿ってエンコーダ(124a)上を走査される際に、センサに

よって生成される信号を示している。

【0176】

図5は、バイオチップの一部についての概略的な断面図である。符号(201, 202)は、それぞれ便宜的に前面および背面と称される基板(200)の各面を示している。

【0177】

基板(200)は、例えばガラスといったような、入射読取光に対して透明な材質から形成されている。基板の前面(201)は、第1層(220)によってカバーされている。

【0178】

第1層(220)は、互いに交互に隣接配置された、第1材料からなる領域(221)および第2材料からなる領域(222)を備えている。例えば窒化シリコンとされる第1材料は、入射光に対して第1反射率を有しており、例えば酸化シリコンとされる第2材料は、同じ入射光に対して、第1反射率とは異なる第2反射率を有している。第1反射率と第2反射率との相違は、1～5%の程度であり、例えば2%である。

【0179】

第1層内の領域(221, 222)は、ガイドトラックを形成し得るようにまた位置決めマークを形成し得るように、配置されている。

【0180】

第2層(210)は、反応剤を備えた機能層であって、反応領域を形成している。この層に関してのさらなる情報は、上記の説明に与えられている。

【0181】

この実施形態においては、図6～図9における他の実施形態の場合と同様に、領域(221, 222)が、ほぼ透明である、つまり、入射光を透過させることができる。これら入射光は、認識領域を読み取るために使用される。領域(221, 222)は、認識領域と重ね合わされており、位置決めマークは、実際には透明である。

【0182】

層(210)は、第1層上に直接的に形成することができる。あるいは、層(210)は、好ましくは、認識分子を固定することを意図した接着層(211)上に形成することができる。

【0183】

認識分子は、例えばDNAプローブや抗体や抗原といったような化学的または生物学的化合物の中から選択される。

【0184】

透明支持体(200)を使用するということは、読取光を背面(202)側から適用できて、これにより、分析対象をなす媒体に対して前面を接触状態とすることを容易とし得ることを、意味している。領域(221, 222)による反射光が、矢印によって例示のために図示されている。

【0185】

図6は、図5の変形例としての他の可能な実施形態を示している。

【0186】

酸化シリコン層が、支持体(200)上に成膜され、第1不連続領域(221)を形成するようにエッチングされている。酸化シリコン層(224)が、第1領域(221)をコーティングしてカバーするようにして、成膜されている。このようにして、酸化シリコン層が第2領域(222)を構成し、第1領域(221)と交互配置される。この場合、これら領域は、互いに異なる反射率を有している。

【0187】

機能層(210)が、酸化シリコン層(224)をカバーしている。

【0188】

バイオチップ上における位置決めマークの他の可能な実施形態が、図7に示されている。

【0189】

図7においては、ガラス支持体(200)が、前面(201)から深さ方向に局所的にドーピングされており、これにより、不連続なドーピング領域(223)が形成されている。

【0190】

これらドーピング領域(223)は、支持体の非ドーピング領域と交互配置されている。あるいは、異なる濃度でもってドーピングされた領域どうしを交互配置することもできる。

【0191】

領域(223)と基板残部との間のドーピング程度の差により、屈折率の差がもたらされ、これにより、ドーピング領域に到達する入射光と非ドーピング領域に到達する入射光との間に光学経路差が生じる。

【0192】

経路差は、ドーピング領域と非ドーピング領域との屈折率差に比例するものであり、これにより、入射光に位相シフトがもたらされる。この位相シフトは、ドーピング領域と非ドーピング領域との間に位相コントラストを生成する。読取デバイスは、この位相シフトを読み取ることができ、読み取った位相シフトを使用することにより、チップと認識領域のマーキングとの間の相対的位置決めを行うことができる。

【0193】

したがって、ドーピング領域(223)は、本発明における意味合いにおいて、位置決めマークを形成する。

【0194】

図に示す例においては、入射光は、機能層(210)によってカバーされている基板上面において反射される。

【0195】

反射を改良するために、あるいは、機能層および機能層と接触している媒体とは無関係に反射することを少なくとも保証するために、(例えば、アルミナから形成された)反射性中間層(226)を、支持体と機能層との間に設けることができる。この反射性中間層の屈折率および厚さは、光学的薄層(200, 223, 226, 210)からなる積層が二色性ミラーを形成するように、選択される。反射性中間層の反射率は、公知の光学的薄層成膜技術によって制御される。例えば、層(226)の屈折率は、マークおよび支持体の屈折率よりも大きなもの

であるように、選択される。

【0196】

中間層は、また、分子認識領域内の反応剤のための接着層としても機能することができる。あるいは、中間層は、分子認識領域内の反応剤のための接着層に関連することができる。

【0197】

バイオチップ上における位置決めマークの他の可能な形成方法が、図8に示されている。

【0198】

この図に示す例においては、位置決めマークは、上面(201)から深さ方向に支持体(200)をエッチングして不連続凹所(225)を形成することにより、得られている。凹所の深さ(e)は、 λ を入射光の波長とし、 n を支持体(200)の屈折率としたときに、 $e = \lambda / (4n)$ であるように固定されることが好ましい。

【0199】

凹所に対応した領域と非エッチング領域に対応した領域とのそれぞれにおいて上面によって反射される各光線は、互いに異なる厚さの材料を透過する。このため、互いに異なる経路長さを有している。

【0200】

経路長さの差は、エッチングの深さに比例し、各光線間の位相シフトをもたらす。

【0201】

図7の例と同様にして、位相シフトは、読取デバイスによって検出可能な位相コントラストをもたらす。

【0202】

認識領域を形成する機能層(210)が、上面(201)をカバーしている。

【0203】

上記と同様にして、中間層および／または接着層を、支持体と機能層との間に設けることができる。

【0204】

図9は、バイオチップ位置決めマークの最後の例をなす実施形態を示している。

【0205】

この例においては、位置決めマークは、反射率の違いや光学経路長の違いによってではなく、偏光の変換制御によって検出される。

【0206】

回転タイプのまたは4分の1波長タイプの複屈折性材料からなる層が、支持体の上面(201)上に形成され、エッチングされることによって、不連続領域(227)の形態で位置決めマークを形成している。

【0207】

第1方向に偏光した入射光線が複屈折材料領域(227)に到達して、この領域を透過したときにはまたはこの領域によって反射されたときには、偏光方向が回転によって変換される。これに対して、ガラス支持体(200)に到達した偏光光線の偏光は、反射後においても不変である。

【0208】

よって、読取デバイスの光学的位置決めシステム内に、初期偏光方向または変換後の偏光方向を選択肢得る部材を挿入することにより、位置決めマークを検出することができる。例えば、この部材は、検光子とすることができる。

【0209】

有利には、検光子が中性化されたときまたは除去されたときには、位置決めマークが、『見えないもの』となる。

【0210】

上記の例と同様に、基板には、機能層(210)がコーティングされる。上記と同様に、中間層を設けることもできる。

【0211】

[参考文献]

(1) "Photothermal spectroscopy methods for chemical analysis",
S.E. Bailkowski, vol. 137, Chemical Analysis;

Wiley 社出版による分析化学およびその応用に関する一連の研究論文

(2) J. Appl. Phys. Lett. 36, 130 (1979)

(3) 米国特許明細書第4 299 494号

(4) Fotiou and Morris, Appl. Spectrosc. 40, 704 (1986)

(5) 米国特許明細書第5 646 411号

(6) "La puce ADN: un multireacteur de paillasse (The DNA chip: a counter-top multireactor)", M. Bellis and P. Casellas, Medecine/ Sciences, No. 11, vol. 13, 1997, pages 1317-1324

(7) "DNA sequencing by hybridisation - a megasequencing method and diagnostic tool ?", A.D. Mirzabekov, TIBTECH, vol. 12, January 1994, pages 27-32, Elsevier Science

(8) "DNA chips: An array possibilities", A. Marshall and J. Hodgson, Nature Biotechnology, vol. 16, January 1998, pages 27-31

(9) 国際特許出願明細書第98 01533号

(10) 米国特許明細書第5 721 435号

(11) 国際特許出願明細書第98/28623号

(12) 国際特許出願明細書第98/38490号

(13) 欧州特許出願明細書第0 640 826号

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明による読取デバイスを簡略化して示す図である。

【図2】 図1の細部を示す図である。

【図3】 図1のデバイスによって読取可能な、本発明によるバイオチップを簡略化して示す平面図である。

【図4】 本発明によるバイオチップを簡略化して示す平面図であって、このようなバイオチップの読取シーケンスの一例を示している。

【図5】 本発明におけるバイオチップの一部を簡略化して示す断面図であって、他の可能な実施形態を示している。

【図6】 本発明におけるバイオチップの一部を簡略化して示す断面図であって、他の可能な実施形態を示している。

【図7】 本発明におけるバイオチップの一部を簡略化して示す断面図であって、他の可能な実施形態を示している。

【図8】 本発明におけるバイオチップの一部を簡略化して示す断面図であって、他の可能な実施形態を示している。

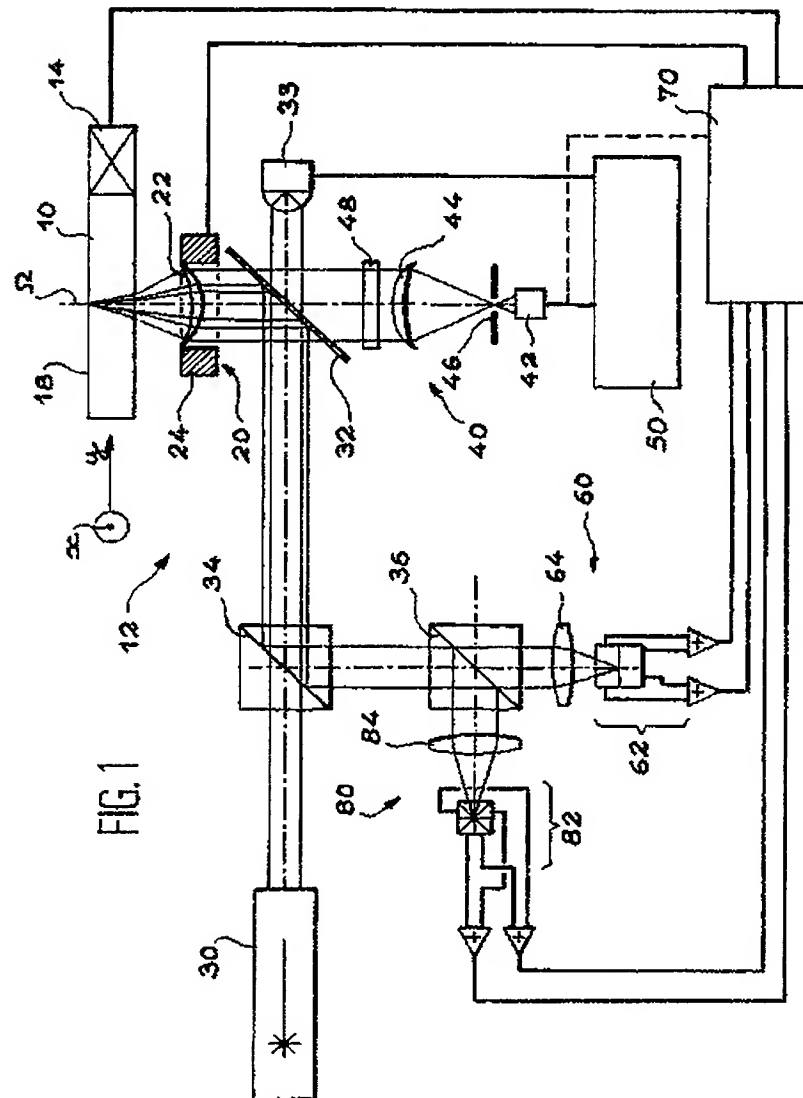
【図9】 本発明におけるバイオチップの一部を簡略化して示す断面図であって、他の可能な実施形態を示している。

【符号の説明】

- 10 バイオチップ
- 14 アクチュエータ（相対変位手段）
- 20 光学ヘッド
- 22 焦点合わせ用レンズ
- 24 アクチュエータ（相対変位手段）
- 32 二色性ミラー（二色性スライド）
- 40 光学分析システム、第1光学システム
- 42 第1電気光学的センサ
- 47 光ファイバ
- 60 位置決めシステム、第2光学システム
- 62 第2電気光学的センサ
- 70 サーボ制御ユニット（サーボ制御手段）
- 80 焦点合わせシステム、第3光学システム
- 82 第3電気光学的センサ
- 110 認識領域
- 122 ガイドトラック（光学的位置決めマーク）
- 124 エンコーダ（光学的位置決めマーク）
- 124a エンコーダ（光学的位置決めマーク）
- 211 接着層
- 221 領域（光学的位置決めマーク）
- 222 領域（光学的位置決めマーク）
- 223 ドーピング領域（光学的位置決めマーク）

- 2 2 5 凹所（光学的位置決めマーク）
 2 2 6 中間層
 2 2 7 複屈折材料領域（光学的位置決めマーク）

【図1】



【図2】

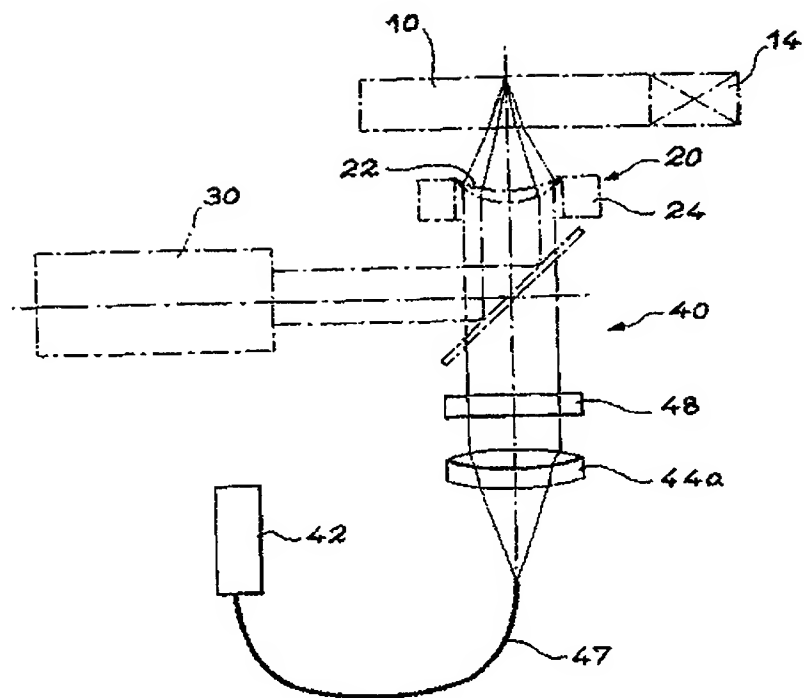


FIG. 2

【図3】

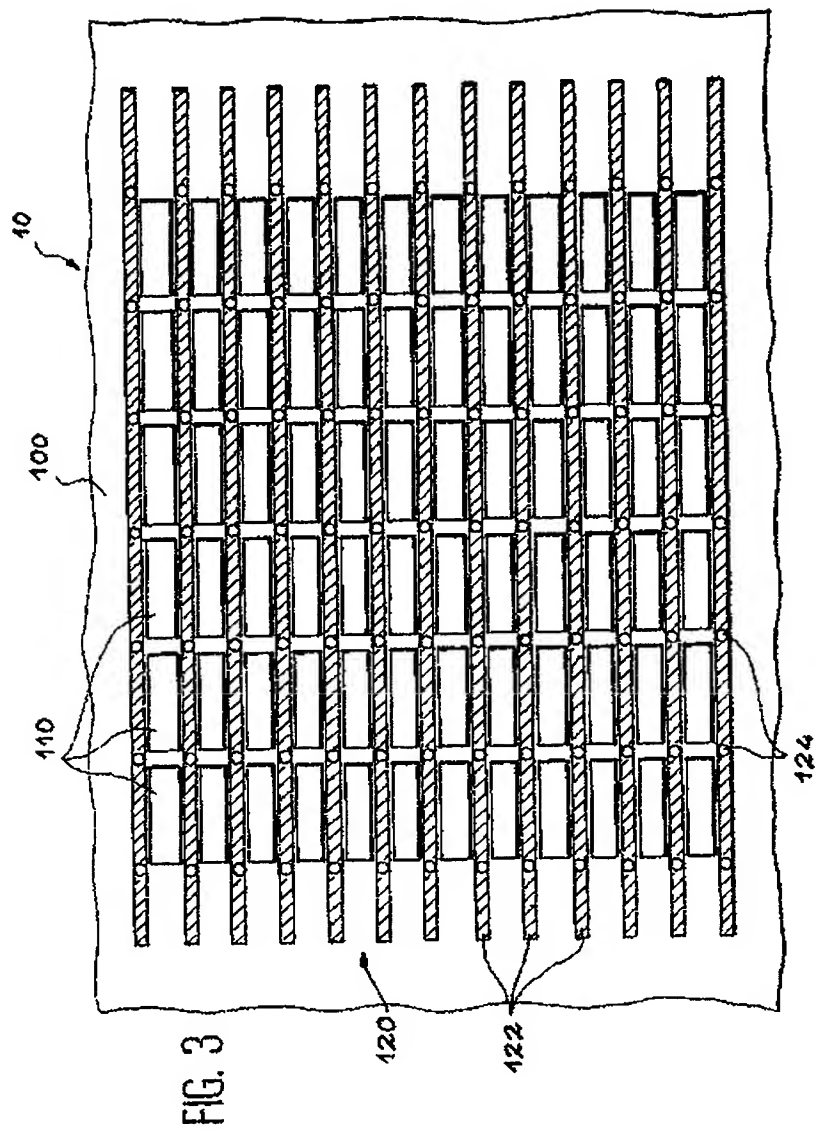


FIG. 5

【図6】

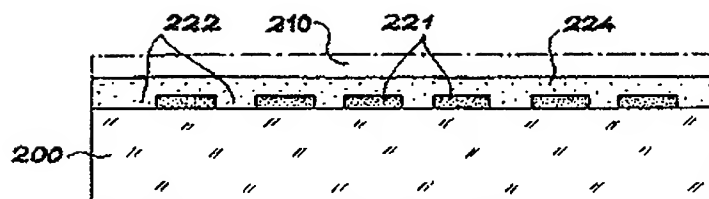


FIG. 6

【図7】

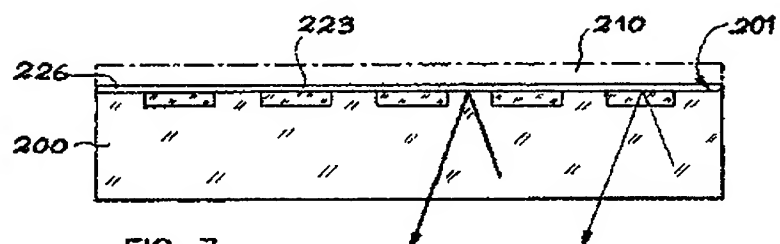


FIG. 7

【図8】

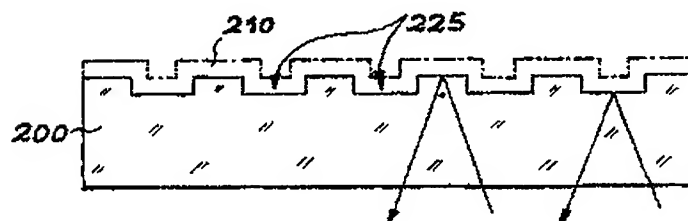


FIG. 8

【図9】

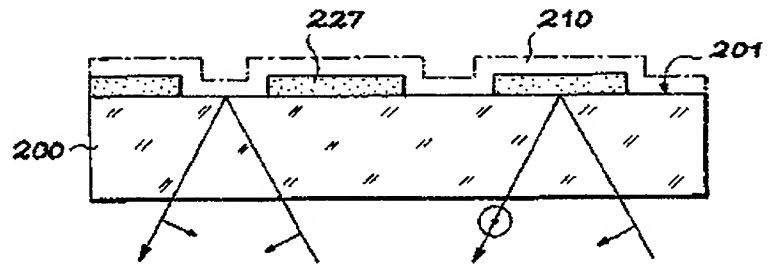


FIG. 9

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年11月20日(2000.11.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 複数の認識領域(110)と複数の光学的位置決めマーク(122, 124, 124a, 221, 222, 223, 225, 227)とを具備しているバイオチップを、リアルタイムで読み取るためのデバイスであって、

前記認識領域が、DNAまたはRNAのフラグメントを備えているとともに、前記光学的位置決めマークに対しての所定位置に配置されている場合において、前記デバイスが、

ー前記バイオチップ上に入射光を投影し得る光学ヘッド(20)と、

ー前記バイオチップ上にわたっての走査を可能とし得るよう、前記光学ヘッドと前記バイオチップとの間の相対変位を引き起こすための相対変位手段(14、および/または、24)と、

ー前記光学ヘッドと協働することによって、光を可能であれば前記認識領域からの光を、少なくとも1つの第1電気光学的センサ(42)上に投影する、分析システムと称される第1光学システム(40)と、

ー前記光学ヘッドと協働することによって、少なくとも1つの位置決めマークからの光を、少なくとも1つの第2電気光学的センサ(62)上に投影する、位置決めシステムと称される第2光学システム(60)と、

ー該光学的位置決めシステム内の前記電気光学的センサ(62)からの電気出力信号の関数として前記相対変位手段を制御し得るよう、前記光学ヘッドの前記相対変位手段をサーボ制御するためのサーボ制御手段(70)と、

を具備し、

ー前記相対変位手段が、巨視的（大スケールでの）変位手段（14）と微視的（小スケールでの）変位手段（24）とを備え、

ー前記サーボ制御手段（70）が、前記微視的変位手段（24）に対して接続されていることを特徴とするデバイス。

【請求項2】 請求項1記載のデバイスにおいて、

前記光学的分析システム（40）が、共焦光学システムであることを特徴とするデバイス。

【請求項3】 請求項1または2記載のデバイスにおいて、

前記認識領域上に存在するターゲット分子によって放出された光を受領するための前記第1電気光学的センサが、光熱効果の代理としての質量や厚さや屈折率や光の変化による蛍光や反射光やハイブリッド化検出光を検出するものとされていることを特徴とするデバイス。

【請求項4】 請求項1～3のいずれかに記載のデバイスにおいて、

前記第1電気光学的センサ（42）が、光ファイバ（47）を介して前記第1光学システムに対して光学的に接続されていることを特徴とするデバイス。

【請求項5】 請求項1～4のいずれかに記載のデバイスにおいて、

前記第1および第2光学システムが、二色性スライド（32）を介して前記光学ヘッドに対して接続されていることを特徴とするデバイス。

【請求項6】 請求項1～5のいずれかに記載のデバイスにおいて、

前記光学ヘッド（20）が、入射光の前記バイオチップ上における反射によって生成された光を、第3電気光学的センサ上に投影するためのものであり、

前記デバイスが、前記焦点合わせ用レンズの変位を制御するために、前記アクチュエータ（24）に対して接続された焦点合わせ用サーボ制御手段（70）を具備していることを特徴とするデバイス。

【請求項7】 請求項1～4のいずれかに記載のデバイスにおいて、

前記第1および前記第2光学システムと、前記第1および前記第2光学システムに共通した少なくとも1つの電気光学的センサと、を備えてなる単一の光学システムを具備し、

前記共通の光学センサが、前記分子認識領域からの光を収集するとともに、少

なくとも1つの位置決めマークからの光を収集し、かつ、前記光学ヘッドの走査のための前記サーボ制御手段に対して接続されていることを特徴とするデバイス。

【請求項8】 複数の認識領域(110)と、複数の光学的位置決めマーク(122, 124, 124a, 221, 222, 223, 225, 227)と、を具備しているバイオチップであって、

前記認識領域が、前記位置決めマークの全部またはいくつかをカバーし得るよう、全体的にまたは部分的に、前記位置決めマークに重ね合わされていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項9】 請求項8記載のバイオチップにおいて、

前記位置決めマークが、少なくとも1つの読取用入射光に応答して前記認識領域から放出される少なくとも1つの蛍光に対して、透明であることを特徴とするバイオチップ。

【請求項10】 請求項8または9記載のバイオチップにおいて、

前記分子認識領域が、前記位置決めマークに対して所定位置に配置されていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項11】 請求項8～10のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

光学的マーク(124, 124a)が、各分子認識領域に関連して設けられていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項12】 請求項8～11のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記分子認識領域(110)が、行列配置され、

少なくとも1つの光学的マーク(124)が、前記分子認識領域の各列および／または各行に関連して設けられていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項13】 請求項8～12のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記光学的マークが、反射光の比率が50%未満である好ましくは5%未満であるといったような反射性を有したストリップとされることを特徴とするバイオ

チップ。

【請求項14】 請求項8～13のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記光学的マークが、入射光に位相シフトを与え得るような生地表面を有したストリップとされることを特徴とするバイオチップ。

【請求項15】 請求項8～14のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記光学的マークが、前記認識領域がなす列に沿って延在した分散性材料または蛍光性材料から形成された位置決めトラックを備え、

該位置決めトラック上に、反射性ストリップが配置されていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項16】 請求項8～14のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記光学的マークが、前記認識領域（110）がなす列に沿って延在した、反射率が50%未満であるような好ましくは5%未満であるようなわずかに反射性のトラックを備え、

該トラックが、局所的非反射性領域（124）を備えていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項17】 請求項8～16のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記位置決めマークがなす領域とその隣接領域とには、入射光に対しての異なる光学経路がもたらされることを特徴とするバイオチップ。

【請求項18】 請求項8～17のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記位置決めマーク（221）とその隣接領域（222）とは、いずれもが反射率が50%未満であるような好ましくは5%未満であるような低反射率の材料から形成されているものの、反射率が互いに異なる材料から形成されていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項19】 請求項18記載のバイオチップにおいて、

前記位置決めマークとその隣接領域とは、物理的厚さが互いに異なるものとして形成されていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項20】 請求項18記載のバイオチップにおいて、

前記位置決めマークとその隣接領域とは、互いに異なるドーピング特性を有したものとして形成されていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項21】 請求項8～20のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記位置決めマークと、前記認識領域上のコーティング層と、の間に、中間層(226)が設けられ、

該中間層の屈折率および反射率が、二色性ミラーを形成し得るように、選択されていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項22】 請求項8～21のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

認識分子が配置される面とは反対側に位置していて背面と称される面を通して前記バイオチップに到達する光ビームに対しての、前記位置決めマークの反射率、および／または、前記認識領域と前記位置決めマークとの間の境界部の反射率が、1～10%のものとされていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項23】 請求項8～21のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記バイオチップのうちの、コーティング材料によってコーティングされている方の面(前面)に到達する光ビームに対しての、前記位置決めマークの反射率、および／または、前記認識領域上のコーティング材料と前記位置決めマークとの間の境界部の反射率が、1～100%のものとされていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項24】 請求項8～23のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記位置決めマークが、偏光されている読取用入射光の偏光方向を変換し得る複屈折性材料からなる領域(227)を備えていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項25】 請求項8～24のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記分子認識領域が、透明な接着層（211）を有していることを特徴とするバイオチップ。

【請求項26】 請求項8～25のいずれかに記載のバイオチップにおいて、

前記認識領域が、DNAプローブや抗体や抗原といったような化学的または生物学的反応剤の中から選択された反応剤によってコーティングされていることを特徴とするバイオチップ。

【請求項27】 請求項8～26のいずれかに記載されたバイオチップを読み取るための方法であって、

請求項1～7のいずれかに従って構成されたデバイスを使用することを特徴とする方法。

【請求項28】 複数の認識領域と該認識領域に関連して設置された複数の光学的位置決めマークとを具備しているバイオチップを、請求項1～7のいずれかに記載されたデバイスを使用して、読み取るための方法であって、

測定領域にわたって順次的に走査を行うことによって、前記光学分析システム内のセンサから出力される読取信号を、連続的に獲得し、

走査される認識領域に関連している互いに近接する2つの位置決めマークの間を前記光学ヘッドが通過する通過時間の関数として、前記獲得信号を規格化することを特徴とする方法。

【請求項29】 複数の認識領域と該認識領域に関連して設置された複数の光学的位置決めマークとを具備しているバイオチップを、請求項1～7のいずれかに記載されたデバイスを使用して、読み取るための方法であって、

測定領域にわたって順次的に走査を行うことによって、前記光学分析システム内のセンサから出力される読取信号を、連続的に獲得し、

走査される認識領域に関連している互いに近接する2つの位置決めマークの間を前記光学ヘッドが通過する間に測定された通過時間に対して、前記光学ヘッドと前記バイオチップとの間の相対変位速度をサーボ制御することを特徴とする方

法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
PCT/FR 99/02359

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N33/543 G01N21/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of its relevant passages	Relevant to page No.
A	WO 98 28623 A (CAMERA BIOSCIENCE) 2 July 1998 (1998-07-02) cited in the application abstract page 5, line 19 - line 21 page 11, line 26 - line 29 page 13, line 25 - page 14, line 9 page 14, line 25 - line 27 page 15, line 8 - line 16 page 15, line 21 - page 17, line 5 page 17, line 11 - line 20 page 17, line 26 - page 18, line 9 page 21, line 24 - line 26 page 23, line 17 - line 21 page 24, line 11 - line 14 page 33, line 15 - page 34, line 4 figures 1C, 5B figures 6A, 6B, 6C --- -/-	1, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 27

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered as particularly relevant

"E" earlier document published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the invention date of another citation or other special reasons (see specification)

"O" document relating to an oral disclosure, test, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular significance; the claimed invention cannot be considered novel or correct in its entirety to involve an inventive step when the document is considered along with the document to which it is referred

"Y" document of particular significance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered along with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 January 2000

Date of mailing of the international search report

12/01/2000

 Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.O. Box 2955, 8001 Postfach 2
 NL - 2260 AA Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2940, Telex 5551 epost, Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Thomas, R. M.

Form PCT/ISA 210 (second sheet) JULY 1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 99/02359

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Criteria of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 98 39490 A (BIGDX) 3 September 1998 (1998-09-03) cited in the application page 10, line 7 - line 20 page 16, line 13 - page 17, line 22 page 18, line 6 - line 12 page 24, line 6 - line 8 page 29, line 4 - line 15 figures 1,2,9</p> <p>---</p>	1-3,5
A	<p>EP 0 640 826 A (BECTON DICKINSON) 1 March 1995 (1995-03-01) cited in the application column 1, paragraph 1 *column 2, line 42 - column 3, line 1 * * column 4, line 42 - column 5, line 6 * *column 5, line 30 - column 6, line 2 * column 6, line 56 - column 7, line 4 * column 7, line 53 - column 8, line 16 column 8, line 46 - column 9, line 15 column 14, line 6 - line 26 figures 1A,1B,2-4,13</p> <p>---</p>	1,3,4
A	<p>US 5 790 710 A (PRICE) 4 August 1998 (1998-08-04) column 4, line 65 - column 5, line 25 column 5, line 33 - line 35 column 11, line 20 - line 26 figure 1</p> <p>---</p>	1,3
A	<p>US 5 721 435 A (TROLL) 24 February 1998 (1998-02-24) cited in the application abstract column 3, line 57 - line 65 column 4, line 25 - line 32 column 4, line 44 - column 5, line 18; figures 1-3</p> <p>---</p>	1,8, 10-13, 15,16
A	<p>M. BELLIS ET AL.: "La puce ADN: un multi-réacteur de paillasse" MEDECINE SCIENCES, vol. 13, no. 11, 1997, pages 1317-1324, XP002106721 cited in the application</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 99/02359

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Origin of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	A. MARSHALL ET AL.: "DNA chips: an array of possibilities" NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 16, January 1998 (1998-01), pages 27-31, XP002106722 cited in the application -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 99/02359

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9828623 A	02-07-1998	AU 5885898 A	17-07-1998
WO 9838496 A	03-09-1998	US 5989835 A	23-11-1999
		AU 6667898 A	18-09-1998
		AU 3297197 A	05-01-1998
		EP 0912892 A	06-05-1999
EP 0640826 A	01-03-1995	US 5397709 A	14-03-1995
		AU 679078 B	19-06-1997
		AU 7029394 A	09-03-1995
		CA 2138014 A	28-02-1995
		JP 7163394 A	27-06-1995
		JP 8029116 B	27-03-1996
		US 5595708 A	21-01-1997
US 5790710 A	04-08-1998	US 5932872 A	03-08-1999
		AT 177539 T	15-03-1999
		AT 184113 T	15-09-1999
		AU 2960395 A	25-01-1996
		CA 2192986 A	18-01-1996
		DE 69508248 B	15-04-1999
		DE 69508248 T	04-11-1999
		DE 69511903 D	07-10-1999
		EP 0769159 A	23-04-1997
		EP 0834758 A	08-04-1998
		ES 2131838 T	01-08-1999
		JP 10502466 T	03-03-1998
		WO 9601438 A	18-01-1996
		US 6548661 A	20-08-1996
		US 5856865 A	05-01-1999
US 5721435 A	24-02-1998	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 アラン・ファルゲ
フランス・F-38240・メイラン・アレ・
デ・ゾルム・8

(72)発明者 フランソワ・ペロー
フランス・F-38134・サン・ジョセフ・
ドゥ・リヴェイエール・レ・ヌム(番地なし)

(72)発明者 アレクサンドル・ラグランジュ
フランス・F-38120・サン・テグレブ・
リュ・デュ・ドラ・3

Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 CA03 DA02 EA01
FA01 GA02 GA04 GB01 GB19
HA01 HA09 LA01